

Aus dem Departement für Kleintiere
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Universität Zürich
(Vorsteherin: Prof. Dr. C. Reusch)

Abteilung Bildgebende Diagnostik und Radio-Onkologie
Prof. Dr. B. Kaser - Hotz

**EINE RETROSPEKTIVE STUDIE ÜBER DIE BESTRAHLUNG VON
NASENHÖHLENTUMOREN BEI HUNDEN**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Franziska Barbara Oberhänsli
Tierärztin
von Engwilen

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. B. Kaser - Hotz, Referentin
Prof. Dr. A. Pospischil, Korreferent

Zürich 2003

Für mein Mami

INHALTSVERZEICHNIS

1. ZUSAMMENFASSUNG	1
1. SUMMARY	2
2. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	3
3. LITERATURÜBERSICHT	4
3.1. Epidemiologie - Klinik - Diagnostik	4
3.2. Therapie und Prognose	5
3.2.1. Chirurgie	5
3.2.2. Chemotherapie	6
3.2.3. Radiotherapie	6
3.3. Humanmedizin	7
4. MATERIAL UND METHODEN	9
4.1. Patientengut	11
5. RESULTATE	12
5.1. Tumorcharakteristika	12
5.2. Strahlentherapie	13
5.3. Nebenreaktionen	14
5.4. Tumorkontrolle und Überlebenszeit	14
6. DISKUSSION	21
6.1. Patientengut	21
6.2. Therapie	22
6.3. Überlebenszeiten und Tumorkontrolle	23
7. LITERATURVERZEICHNIS	26

8. TABELLENVERZEICHNIS	30
9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	30
10. DANKSAGUNG	31
11. ANHANG	32
11.1. Einteilung der Strahlennebenreaktionen in Grade (Seegenschmiedt et al., 1993)	32
11.2. Patienten- und Tumorcharakteristika	33

1. ZUSAMMENFASSUNG

Tumoren der Nasenhöhle stellen eine häufige Indikation zur Strahlentherapie dar. Chirurgisch sind diese Tumoren schwierig anzugehen und eine komplette Exzision ist oft nicht möglich. Die Metastasierungstendenz bei Nasenhöhlektumoren ist gering. Daher ist mit einer lokalen Strahlentherapie potentiell eine Heilung des Patienten erreichbar.

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, retrospektiv 31 Hunde, die wegen Nasenhöhlektumoren bestrahlt wurden, zu analysieren. Die therapeutische Effektivität von hochenergetischen Elektronen- und Protonenstrahlen sollte mit den konventionellerweise verwendeten Röntgenstrahlen verglichen werden. Dazu wurden Überlebensanalysen durchgeführt und die Resultate den Daten aus der Literatur gegenübergestellt.

Von den 31 Hunden, die wegen Nasenhöhlektumoren bestrahlt wurden, gehörte die überwiegende Mehrheit der Tiere dolichocephalen Rassen an. Männliche Tiere waren häufiger betroffen als weibliche. Das mittlere Alter der Tiere lag bei neun Jahren. Das Tumolvolumen war im Schnitt 123 cm³. Die Tiere litten zum Zeitpunkt der Diagnose an fortgeschrittenen Tumorstadien. Die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei 415 Tagen, wobei Hunde mit Tumoren, die erst eine Nasenhälfte infiltrierten, signifikant länger lebten als solche mit bilateraler Tumorausbreitung. Die Bestrahlungen mit Protonen resultierten nicht in signifikant längeren Überlebenszeiten. Allerdings fielen die Nebenreaktionen bei höheren Totaldosen geringer aus, wenn mit Protonen bestrahlt wurden.

Gesamthaft sind die hier vorliegenden Resultate sehr vergleichbar mit Angaben aus der Literatur. Dies bei den von uns verwendeten tieferen Totaldosen. Dies spricht für die Effektivität der verwendeten neueren Strahlarten. Durch die Anwendung höherer Totaldosen, evtl. kombiniert mit neueren antiangiogenetischen Medikamenten, dürfte sich der therapeutische Erfolg verbessern lassen.

1. SUMMARY

Tumors of the nasal cavity are locally invasive but have a low rate of metastasis. A surgical approach of these tumors is difficult and a complete excision is rarely possible. Therefore, radiotherapy, alone or in combination with surgery, is the standard treatment method for nasal tumors.

It was the aim of this retrospective study to analyse the outcome of 31 dogs irradiated for nasal tumors. The therapeutical efficiency of highvoltage electrons and protons was compared to conventionally used x-rays. Therefore, various survival analyses were performed and results compared to historic data.

Most of the 31 irradiated dogs belonged to dolichocephalic breeds. Male animals were more often affected than females. The median age was nine years. The average tumor volume was 123 cm³. Most animals had advanced tumor stages. The mean survival time was 415 days. Dogs with tumors infiltrating only one side of the nasal cavity lived significantly longer than those with bilateral nasal cavity involvement. The radiotherapy with protons tended to prolong survival times, but this was statistically not significant. The use of higher total doses resulted in more acute side effects.

Although overall lower total doses were applied in the herein presented study, survival and tumor control of these dogs was comparable or slightly better when compared to the literature. This shows the efficiency of the high energy particle beams used for treatment. The therapeutical success could be further improved by the application of higher total doses eventually combined with new antivascular or antiangiogenic drugs.

2. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Strahlentherapie ist eine bewährte und anerkannte Methode in der Behandlung von Krebserkrankungen. In der Veterinärmedizin ist diese Behandlungsform vor allem in den USA etabliert. Obwohl die veterinärmedizinische Strahlentherapie ihre Wurzeln in Europa hat, ist die Verbreitung hierzulande noch gering. Zur Therapie wurden bisher nieder- und hochenergetische Röntgenstrahlen, sowie niederenergetische Elektronen eingesetzt. Weltweit neu ist der Einsatz von hochenergetischen Elektronenstrahlen, sowie die Behandlung mit beschleunigten Protonen. Diese beiden Strahlenformen konnten an der veterinärmedizinischen Fakultät in Zürich dank der Zusammenarbeit mit dem Paul Scherrer Institut, Villigen, an Tierpatienten eingesetzt werden. Nach einer Initialperiode von fünf Jahren war es daher entscheidend zu prüfen, ob die Verwendung dieser neuartigen Bestrahlungsform zu vergleichbaren therapeutischen Erfolgen führt. Ebenso entscheidend war es zu wissen, ob die Behandlungen zu einer höheren Inzidenz oder zu einem höheren Schweregrad an Nebenreaktionen führen würden.

Diese Erfolgskontrolle sollte anhand von Tumoren der Nasenhöhle durchgeführt werden. Die anatomische Lokalisation dieser Tumoren stellt besonders hohe Ansprüche an eine optimale Therapieplanung. Gehirn und Augen sind sehr strahlensensitive Gewebe, die wenig Toleranz für zu hohe Strahlendosen aufweisen.

Beim Hund kommen Nasenhöhliertumoren mit einer Häufigkeit von 2% aller diagnostizierten Tumoren vor. Achtzig Prozent der Tumoren sind maligne (Madewell et al., 1976). Die Tumoren zeigen ein lokal invasives Wachstum bei geringer Metastasierungstendenz (Feeney et al., 1983). Daher ist primär eine lokale Therapie indiziert. Vor allem Chirurgie und Strahlentherapie, alleine oder in Kombination, kommen in Frage. Die Chemotherapie spielt eine geringere Rolle. Mit einem operativen Eingriff ist eine lokale Kontrolle oft schwierig zu erreichen, da der Tumor nicht in toto reseziert werden kann. Adams (1987) und Norris (1979) konnten nachweisen, dass bei Nasenhöhliertumoren chirurgische Massnahmen allein die krankheitsfreie Überlebenszeit nicht zu verlängern vermochten. Allerdings berichten mehrere Autoren (Evans, 1989; McEwen et al., 1977) über eine Lebensverlängerung, wenn zusätzlich zur Chirurgie bestrahlt wurde. Auch verschiedene Chemotherapieversuche vermochten das Leben von Nasenhöhliertumorpateinten nicht zu verlängern (Rogers et al., 1996, Mauldin et al., 1995). Effektive Symptomverbesserung und Lebensverlängerung resultierte nur aus der Verabreichung des radiopotenzierenden Chemotherapeutikums Cisplatin in Kombination mit Bestrahlung (Lana et al., 1997). Daher spielt in der Therapie von Nasenhöhliertumoren die Strahlentherapie eine zentrale Rolle (Spugnini et al., 2000; LeCouteur, 1989; Evans, 1989; McEwen et al. 1977).

Wie bereits eingangs erwähnt, war es daher das Ziel dieser retrospektiven Analyse, den therapeutischen Erfolg von hochenergetischen Elektronen- und Protonenbestrahlungen wie sie in Zürich verwendet wurden, mit den in der Veterinärmedizin konventionellerweise verwendeten Strahlentherapieprotokollen zu vergleichen. Dazu wurden die progressionsfreie Zeit und die Überlebenszeit für Hunde mit Nasenhöhliertumoren bestimmt.

3. LITERATURÜBERSICHT

3.1. Epidemiologie–Klinik–Diagnostik

Nasenhöhlientumoren stellen ein bis zwei Prozent der beim Hund vorkommenden Tumoren dar. Von diesen Tumoren sind 80% maligne (Madewell et al., 1976). Es kann eine männliche Prädisposition für die Entwicklung von Nasenhöhlientumoren festgestellt werden (Thrall et al., 1983; Madewell et al., 1976). Die Wahrscheinlichkeit an einem Nasenhöhlientumor zu erkranken, nimmt mit dem Alter zu. So sind vor allem zehn bis 15-jährige Hunde betroffen (Madewell et al., 1976).

Obschon meistens Hunde mesocephaler und dolichocephaler Rassen erkranken, konnte in einer retrospektiven Studie kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Vorkommen von Nasenhöhlientumoren und Nasenlänge aufgezeigt werden (Madewell et al., 1976). Es ist bekannt, dass vor allem Hunde grosser Rassen betroffen sind (Madewell et al., 1976). Morris et al. (1996) stellten fest, dass die meisten Nasenhöhlientumoren im mittleren oder kaudalen Teil der Nasenhöhle lokalisiert sind. Die Überlebenszeit ohne Therapie beträgt drei bis fünf Monate (MacEwen et al., 1977).

Als häufigste Symptome kann man uni- oder bilateralen Nasenausfluss (oft blutig, aber auch serös oder mukös) beobachten. Niesen, Dysphagie, Exophthalmus, Stridor, Schwellungen im Gesichtsbereich und Gewichtsverlust können ebenfalls vorhanden sein (Hawkins, 1992). Bei bereits stattgefundener Invasion ins Gehirn zeigen die Tiere oft Desorientierung, Blindheit, epileptische Anfälle, Stupor und Koma (Smith et al., 1989). Nach Madewell et al. (1976) bestehen die klinischen Symptome durchschnittlich drei Monate bis zur Diagnosefindung. Der Verlauf ist progressiv.

Mit dem World Health Organisation (WHO) Staging System für Nasenhöhlientumoren können die Tumoren klassifiziert werden (Tab. 1). Die klinische Klassifizierung dient im wesentlichen der Prognosestellung und der Wahl der Therapie.

Tab. 1: Klinische Klassifizierung (TNM) von caninen Nasenhöhlientumoren (Owen, ed. World Health Organization, Geneva, 1980)

T: PRIMÄRTUMOR

- T0 Keine Tumoranzeichen
- T1 Tumor unilateral, minimale oder keine Knochendestruktion
- T2 Tumor bilateral und / oder mässige Knochendestruktion
- T3 Tumorinvasion in Nachbarstrukturen

N: REGIONALE LYMPHKNOTEN (RLN)

- N0 Keine Anzeichen von RLN - Beteiligung
- N1 Ipsilaterale Beteiligung von beweglichen RLN
 - N1a In der Grösse unveränderte Lymphknoten
 - N1b In der Grösse veränderte Lymphknoten
- N2 Kontralaterale oder bilaterale Beteiligung von beweglichen RLN
 - N2a In der Grösse unveränderte Lymphknoten
 - N2b In der Grösse veränderte Lymphknoten

N3 Unbewegliche Lymphknoten

M: METASTASEN

M0 Keine Anzeichen von Metastasen

M1 Metastasen vorhanden

Bei Verdacht auf einen Nasenhöhleltumor spielen für die Diagnosestellung die Rhinoskopie mit Biopsieentnahme sowie bildgebende Verfahren eine zentrale Rolle (Theisen et al., 1996; Ogilvie et al., 1995).

Nasenhöhleltumoren epithelialen Ursprungs kommen mit 60-70% häufiger vor als diejenigen mesenchymalen Ursprungs (Patnaik, 1989). Adenokarzinome und undifferenzierte Karzinome machen den Grossteil der epithelialen Tumoren aus, Chondrosarkome und Osteosarkome stellen die Hauptgruppen bei den mesenchymalen Tumoren dar (Morris et al., 1996). Morris (1996) hat festgestellt, dass Karzinome knöcherne Strukturen häufiger erodieren als Sarkome. Hunde mit Plattenepithelkarzinomen und undifferenzierten Karzinomen weisen eine deutlich kürzere Überlebenszeit auf als Hunde mit Adenokarzinomen oder Sarkomen (Adams et al., 1987). Obschon all Nasenhöhleltumoren lokal invasiv wachsen, findet selten eine Metastasierung statt (Feeney et al., 1983).

Das Erstellen von Röntgenbildern ist das am häufigsten angewandte bildgebende diagnostische Mittel. Vorzugsweise werden intraorale, laterolaterale und dorsoventrale Bilder angefertigt (Morgan et al., 1972). Radiologische Zeichen einer Neoplasie umfassen Zerstörung des trabekulären Musters durch uni- oder bilaterale weichteildichte Massen, Deviation oder Lyse des Septums, Knochendestruktion und Invasion in angrenzende Strukturen wie Nasennebenhöhlen, Orbita, Mundhöhle und Gehirn (Rudd et al., 1985).

Die Computertomographie ist dem konventionellen Röntgen deutlich überlegen (Thrall et al., 1989). Läsionen werden früher erfasst, das Ausmass des Prozesses kann besser definiert werden und die Abgrenzung zu benignen Prozessen (Rhinitis) ist sicherer (Codner et al., 1993). Ein weiterer Vorteil der CT liegt darin, dass die Grösse des Tumolvolumens, bzw. des Therapievolumens genau ermittelt werden kann (Thrall et al., 1989).

3.2. Therapie und Prognose

3.2.1. Chirurgie

Legendre et al. (1983) beschrieben den dorsalen chirurgischen Zugang der Nasenhöhle und des Sinus frontalis. Das vollständige Entfernen einer Knochenplatte sei einem Knochenflap vorzuziehen, da der Zugang zum Tumorgewebe besser gewährleistet sei. Adams (1987) und Norris (1979) konnten nachweisen, dass chirurgische Massnahmen allein die krankheitsfreie Überlebenszeit nicht zu verlängern vermögen. Im Gegensatz dazu berichten mehrere Autoren (Evans, 1989; McEwen et al., 1977) über eine Lebensverlängerung wenn adjuvant bestrahlt wurde. Chirurgisches Debulking verbessert nach Meinung von Thrall et al. (1983) die klinischen Symptome und bereitet die Patienten besser auf die Orthovoltage-Radiotherapie vor. Die Bestrahlung mittels Röntgenstrahlen im Kilovoltbereich, wie es bei der Orthovoltage-Radiotherapie erfolgt, ist nur möglich nach Entfernen von Tumorgewebe. Ansonsten kann keine homogene Dosisverteilung erzeugt werden. Weiter empfehlen Thrall et al. (1983) ein

aggressives chirurgisches Vorgehen: Hunde, die mit einem radikalen chirurgischen Protokoll behandelt wurden, hatten mit 16 Monaten eine längere durchschnittliche Überlebenszeit als Hunde, die mit einer weniger invasiven Operation therapiert wurden. Im Gegensatz zur Orthovoltage-Radiotherapie raten McEntee et al. 1991 bei Megavoltage-Bestrahlungen von chirurgischen Massnahmen ab, da durch eine Operation keine besseren Überlebensdaten erzielt werden konnten. Der Grund dafür liegt in der komplexen Dosisverteilung bei Hochvoltbestrahlungen in Geweben mit unterschiedlicher Dichte, wie im Bereich der Nasenhöhlen.

3.2.2. Chemotherapie

Berichte über Chemotherapie bei Nasenhöhliertumoren sind kaum zu finden. Bei einem Versuch von Rogers et al. (1996), einen Hund mit Plattenepithelkarzinom mit zwei Dosen Cisplatin und zwei Dosen Mitoxantron zu behandeln, sprach der Tumor gar nicht auf die Chemotherapie an. Gemäss einer weiteren Studie (Mauldin et al., 1995) über die Gabe von Carboplatin (150 mg/m², verabreicht am Tag null, 21 und 42) in Kombination mit Megavoltage-Radiotherapie überlebten die so behandelten Hunde nicht länger als eine ohne Carboplatin therapierte Kontrollgruppe. Ein wirklicher Erfolg resultierte nur aus der Verabreichung des radiopotenzierenden Chemotherapeutikums Cisplatin (Lana et al., 1997) zusammen mit Megavoltage-Bestrahlung (mittlere Totaldosis: 49.5 Gy). Das Cisplatin wurde in Form eines „slow release delivery system“ (OPLA ® - PT) intramuskulär appliziert. Die mittlere Überlebenszeit von 580 Tagen überstieg diejenige der nur mit Bestrahlung therapierten Vergleichsgruppe um 255 Tage.

3.2.3. Radiotherapie

Nach Adams et al. (1987) verlängerte eine zytoreduktive Operation die Überlebenszeit nur bei Hunden, die entweder mit einer Cäsiumquelle oder mit Orthovoltage bestrahlt wurden, nicht aber bei Patienten, die mit Kobaltquellen oder mit Linearbeschleunigern (Megavoltagebasis) therapiert wurden. Bei Plattenepithelkarzinomen und undifferenzierte Karzinomen hatte der zytoreduktive chirurgische Eingriff unabhängig von der Art der Radiotherapie keinen Effekt auf die Überlebenszeit. Nach den Erfahrungen von Adams (1987) war es notwendig, Sarkome mit einer höheren Totaldosis (> 44 Gy) zu bestrahlen als Karzinome (41 - 43 Gy). In einer Studie von Théon et al. (1993) zeigten Hunde mit Sarkomen signifikant längere Überlebenszeiten bei Megavoltagebestrahlungen als Hunde mit Karzinomen. In der gleichen Studie hatten besonders Chondrosarkome eine gute Prognose.

In den Untersuchungen von Adams et al. (1987) betrug die mittlere Überlebenszeit von Hunden bei Stadium-1-Tumoren 28.4 Monate, bei Stadium 2 Tumoren 8.1 und bei Stadium 3 Tumoren 6.1 Monate. Obschon hier eine Tendenz festgestellt wurde, konnte, vermutlich aufgrund der kleinen Patientenpopulation, keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Sowohl Thrall et al. (1993), als auch Adams et al. (1987) beschrieben eine nässende Dermatitis mit nachfolgender Alopezie als lokale Nebenwirkungen der Radiotherapie. Wenn die Augen im Strahlenfeld lagen, wurden Konjunktivitis, Keratitis und Korneaulzeration als akute Strahlenreaktion beobachtet. Katarakt und Blindheit traten als chronische Strahlenschäden auf (Théon et al., 1993). Wie einer Studie über Megavoltage-Bestrahlungen mit hohen Totaldosen von Roberts et al. (1987) zu entnehmen ist, wiesen 75.9% der

therapierten Hunde, deren Augen im Strahlenfeld waren, akute oder chronische Strahlenschäden. Bei 17.2% wurden diese Strahlenreaktionen als mild und reversibel eingestuft; bei 58.6% wurden sie als schwer und irreversibel bewertet. Je tiefer die verabreichte Totaldosis und je länger das Intervall zwischen den einzelnen Fraktionen umso geringer waren die Nebenerscheinungen (Adams et al., 1987).

Da die seit den sechziger Jahren üblichen Bestrahlungsschemen, Totaldosen von 40 - 50 Gy, appliziert in 10 bis 12 Fraktionen à vier bis fünf Gy, verteilt über drei bis vier Wochen, eine zu geringe Tumorkontrolle bewirkten, versuchte Thrall (1993) die Effektivität der Radiotherapie durch zusätzliche Fraktionen zu steigern. Die höhere Totaldosis hatte jedoch kürzere Überlebenszeiten und inakzeptable Nebenwirkungen, wie schwere Mukositis, Desquamation, Ödeme, Schwellungen und Pruritus, zur Folge.

McEntee et al. (1991) erzielten bei Megavoltage-Bestrahlungen von Hunden bessere Überlebensdaten (Mittelwert: 20.7 Monate, Median: 12.8 Monate) als die in einem früheren Bericht erwähnten (Adams et al., 1987). Als möglichen Grund für diese Verbesserung sahen die Autoren die Steigerung der Genauigkeit der Dosisverteilung durch die Benutzung eines CT-basierten und mit dem Computer berechneten Behandlungsplanes.

LaDue et al. (1999) fanden in ihrer retrospektiven Studie, die 130 Hunde umfasste, die folgenden negativen Faktoren für die Überlebenszeit: Alter der Patienten über zehn Jahre, Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen, fortgeschrittenes Tumorstadium, Megavoltagebestrahlungen (versus Orthovoltagebestrahlungen), Totaldosen > 55 Gray und rasche Applikation von hohen Einzeldosen.

3.3. Humanmedizin

Nasenhöhliertumoren sind beim Menschen selten. Nach einer Studie von Million (1985) erkrankt jährlich nur einer von 100'000 Menschen an einem Nasenhöhliertumor. Im Gegensatz zu Tieren besteht bei Menschen eine genetische und umweltbedingte Prädisposition zur Entwicklung von Nasenhöhliertumoren (Shanmugaratnam, 1978). So ist beim Menschen die ländliche Bevölkerung stärker betroffen als die in der Stadt lebende (Hoover et al., 1975). In ihrer Studie zeigten Svane-Knudsen et al. (1998), dass 12 von 22 Patienten mit Adenokarzinomen der Nase und drei von 40 an epidermoidem Karzinom erkrankten Personen Hartholzstaub ausgesetzt waren. Die Tumorzinzidenz ist bei Männern höher als bei Frauen (Svane-Knudsen et al., 1998). Das durchschnittliche Alter bei der Entdeckung eines Tumors beträgt 65 Jahre (Streubreite: 15-94 Jahre) (Svane-Knudsen et al., 1998).

Bei Humanpatienten sind die gleichen klinischen Symptome zu finden wie bei Tieren (Komorn et al., 1976). Beim Menschen stellen maligne Lymphome, Fibrosarkome und Rhabdomyosarkome die am häufigsten vorkommenden Tumoren dar (Fu et al., 1979).

Obschon selten eine Metastasierung stattfindet, besteht ein grosses Risiko der lokalen Rezidivierung (Koka et al., 1994). Das biologische Verhalten der Sarkome an dieser Lokalisation gleicht dem der Karzinome. Der Tod wird oft durch eine intrakranielle Ausdehnung einer schon bestehenden oder wiederkehrenden Neoplasie ausgelöst (Koka et al., 1994). Da es meist schwierig ist, eine komplette Exzision der Tumormasse zu erreichen, raten Koka et al. (1994) wegen zu grosser Rezidivierungsraten von einer Operation als alleinige Therapiemethode ab. Auch Bestrahlungen ohne zusätzliche Therapiemassnahmen brachten nur entmutigende Resultate (Koka et al., 1994). Dagegen gelang es durch postoperative Radiotherapien das Leben von Patienten, die an fortgeschrittenen Tumorstadien litten, signifikant zu verlängern (Koka et al., 1994). Aus einem Bericht von Suit et al. (1985) ist ebenfalls ersichtlich, dass Radiotherapie kombiniert mit einer Operation die Therapie der

Wahl darstellt. Demgegenüber zeigte eine Studie von Lund et al. (1998), dass das Durchführen einer Radiotherapie vor oder nach einer kraniofacialen Resektion zu keinen signifikanten Unterschieden in den Überlebensdaten führte. Harbo et al. (1997) erzielten bei 277 Nasenhöhlentumorpatienten durch Bestrahlungen mit Totaldosen von 57 - 66 Gy und anschließender Resektion des noch vorhandenen Tumorgewebes eine durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensquote von 46%. Patienten mit gut oder mässig differenzierten Tumoren zeigten signifikant bessere Überlebensdaten als jene Patienten, die einen schlecht differenzierten Tumor aufwiesen. Rubin (1983) zeigte, dass Karzinome strahlensensitiver sind als Sarkome. Aufgrund der hohen lokalen und systemischen Rezidivrate beim nasalen Lymphom kombinierten Yu et al. (1997) die Radiotherapie mit verschiedenen Chemotherapieprotokollen. Nur 31% ihrer Patienten sprachen komplett auf diese Therapie an, die restlichen zeigten ein entmutigendes Resultat. Als möglichen Grund für den geringen Behandlungserfolg erwähnen die Autoren Therapieverzögerungen wegen der durch die Chemotherapie ausgelösten Leukopenien.

4. MATERIAL UND METHODEN

Die retrospektive Studie umfasste 31 Hunde, die zwischen Juni 1994 und Februar 1999 wegen einem Nasenhöhleltumor bestrahlt wurden. Zur klinischen Aufarbeitung der Fälle wurden bei jedem Patienten Blutuntersuchungen (Hämatologie und klinische Chemie), Thoraxröntgen (zwei laterale Bilder), Feinnadelaspirationen der Mandibularlymphknoten und bei 29 Hunden Biopsien der nasalen Masse vorgenommen. Bei zwei Hunden konnte trotz mehrmaliger Biopsie kein verwertbarer histologischer Befund erhoben werden. Da die klinischen und radiologischen Befunde mit grosser Wahrscheinlichkeit auf ein neoplastisches Geschehen hindeuteten, wurden diese Hunde trotzdem bestrahlt, allerdings nur mit palliativem Ziel. Sieben Hunde konnten nach dem Tod sezziert und die histopathologische Diagnose bestätigt werden.

In 27 Fällen wurden computertomographische Studien, bei 15 Patienten Röntgenuntersuchungen der Nase durchgeführt. Aufgrund unterschiedlicher Tumortypen kamen zwei verschiedene Klassifizierungsschemata für das Tumorstaging zur Anwendung: Für die Lymphome wurde die übliche Lymphom-Einteilung gebraucht, für alle übrigen Neoplasien das TNM Schema der WHO („World Health Organization TNM Classification of Tumors in Domestic Animals“ - Owen, 1980). Bei acht Hunden wurde vor der Radiotherapie eine Chirurgie zur Zytoreduktion vorgenommen. Bei zwei Hunden wurde während der Strahlentherapie zusätzlich eine Chemotherapie durchgeführt.

Therapiert wurden die Patienten entweder mit Protonen- oder Elektronenstrahlen (Tab 1.) Bei allen Tieren wurde ein einzelnes dorsales Bestrahlungsfeld benutzt. Die Protonentherapien fanden am Paul Scherrer Institut (PSI) in Villigen statt. Die Strahlentherapien mit Elektronen wurden am Institut für Medizinische Radiobiologie (IMR) in Zürich durchgeführt.

Aus der Patientenpopulation qualifizierten sich sieben Hunde für ein kuratives Strahlenprotokoll mit Protonen. Sie wurden gemäss einem Montag-Dienstag-Donnerstag-Freitag Protokoll bestrahlt. Vierundzwanzig Hunde wurden mit Elektronen bestrahlt. Dabei kamen kurative und palliative Protokolle zur Anwendung. Palliativ wurden insbesondere ältere Tiere bestrahlt. Das kurative Elektronen-Protokoll erfolgte nach einem Montag-Mittwoch-Freitag Schema. Die palliative Strahlentherapie wurden am Tag 0, 7, 21 und je nach Fraktionenanzahl auch noch am Tag 28 therapiert.

Tab. 2: Bestrahlungsprotokolle mit Elektronen und Protonen

		TOTAL-DOSIS (GY)	ANZAHL FRAKTIONEN	DOSIS / FRAKTION (GY)	ANZAHL PATIENTEN
PROTONEN	KURATIV (n = 7)	52.5	15	3.5	2
		50.8	15	3.5/ 1.8 *	1
		49.0	14	3.5	3
		45.5	13	3.5	1
ELEKTRONEN	KURATIV (n = 10)	52.5	15	3.5	1
		49.0	14	3.5	1
		48.0	12	4.0	1
		45.5	13	3.5	1
		44.0	11	4.0	4
		40.0	10	4	1
		38.5	11	3.5	1
		25	5	5	3
	PALLIATIV (n = 14)	24	8	3	11

* Es wurden 14 Fraktionen à 3.5 Gy und eine à 1.8 Gy verabreicht.

Um die Tiere für die Bestrahlung zu immobilisieren, war eine Kurznarkose mit Propofol® (Fresenius) notwendig. Die Einleitungs-dosis betrug 4 mg/kg KGW iv, die Unterhaltungsdosis 0.4 mg/kg/min iv. Die Narkoseprämedikation wurde bei den Hunden mit Midazolam (Dormicum®, Roche, 0.1 mg/kg KGW iv) vorgenommen.

Die Tumolvolumina wurden mit Hilfe der Röntgen- oder CT-Bilder berechnet. Das Therapievolumen wurde aus der Fläche des Bestrahlungstubus und der Eindringtiefe der Elektronen berechnet. Bei den Protonenplänen konnte ein exaktes Tumor- und Therapievolumen anhand der Therapiepläne erhoben werden.

Das Ansprechen auf die Therapie wurde nach Entlassen der Patienten per Nachkontrollen am Tierspital Zürich oder bei der Privattierärztin/beim Privattierarzt und per Telefon mit den Besitzern eruiert. Die Besitzer der Protonenpatienten waren an ein genau festgelegtes Nachkontrollschema gebunden: Die erste Nachkontrolle erfolgte zwei bis drei Wochen nach Therapieende und danach fand alle sechs Monate ein Nachkontrolluntersuch mit Thoraxröntgen, Blutuntersuchungen und computertomographischer Studien statt.

Die mit Elektronen bestrahlten Tiere wurden ebenfalls zwei bis drei Wochen nach Therapieende für eine Nachkontrolle bestellt. Eine zweite Kontrolle fand zwei Monate später statt. Zusätzliche Untersuchungen erfolgten je nach Bedarf. Bei den Nachkontrollen wurden vor allem das klinische Ansprechen auf die Bestrahlung sowie die Normalgewebsreaktionen beurteilt. Die Reaktionen der bestrahlten Gewebe wurden in Akut- und Spätschäden unterteilt. Eine Einteilung in Grade erfolgte nach den in der Studie von Seegenschmiedt et al. (1993) dargestellten Kriterien (Anhang).

Für die statistischen Auswertungen wurden verschiedene Aufteilungen vorgenommen:

Gewicht/Grösse: -Hunde mit einem Gewicht < 20 kg = kleine Hunde
 -Hunde mit einem Gewicht > 20 kg = grosse Hunde.

Tumorlokalisation: Bereich der Nasenhöhle:
 -Einteilung in kraniale, kaudale und sowohl kraniale als auch kaudale Tumorausdehnung
 -Vergleich von in der rechten oder linken Nasenhöhle gelegenen Tumoren
 -Einteilung in uni- oder bilaterale Tumoren

Statistische Analysen bezüglich Überleben und progressionsfreies Intervall wurden für folgende Parameter durchgeführt: Rasse, Grösse, Alter, Geschlecht, Histologie, Tumorstadium, Strahlenart, Totaldosis, Tumolvolumen, Therapievolumen, Chirurgie und Tumorlokalisationen.

Das PFI wurde aus der Zeitspanne zwischen Therapiebeginn und Wiedererscheinen oder Verschlechtern der klinischen Symptome gerechnet. Die Überlebenszeit umfasste das Zeitintervall zwischen Therapiebeginn und Todestag. Für die Überlebenszeit- und PFI-Analysen wurde für nominale Daten die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Für kontinuierliche Daten wurde der Cox - Regressions - Test gebraucht. Die statistische Signifikanz wurde definiert als $p < 0.05$ und mit dem Logrank - Test (Mantel-Cox) berechnet.

Für die Überlebensanalysen wurden die Daten der Tiere, die zum Zeitpunkt der statistischen Analysen noch lebten, oder die aus nicht tumorbedingten Gründen starben, zensiert.

Für die PFI-Auswertungen wurden die Daten der Hunde, die kein Rezidiv hatten, zensiert.

4.1. Patientengut

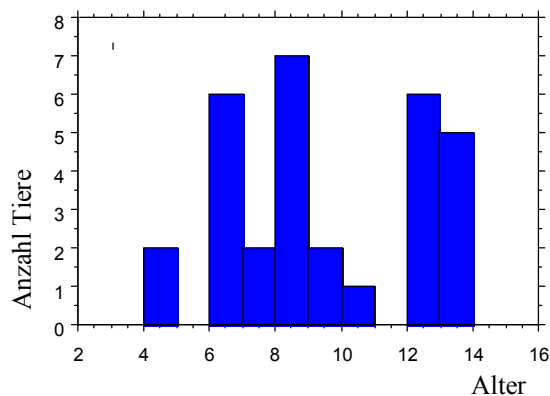
Unter den 31 Patienten befanden sich 22 Rassenhunde und neun Mischlinge. In die Gruppe der kleinen Hunde gehörten acht Patienten und in die der grossen 23 (Tab. 3) Die Patientengruppe bestand aus 19 Rüden (drei davon kastriert) und 12 Hündinnen (neun davon kastriert).

Tab. 3: Einteilung in Rassenhunde und Mischlinge sowie grosse und kleine Hunde

	RASSENHUNDE	MISCHLINGE
KLEINE HUNDE (< 20 kg)	4 Dackel	1 Silky Terrier - Mischling
	1 Cocker Spaniel	
	1 Cairn Terrier	
	1 Sheltie	
GROSSE HUNDE (> 20 kg)	3 Golden Retriever	3 Sennenhund - Mischlinge
	2 Berner Sennenhunde	1 Appenzeller - Mischling
	2 Bearded Collie	1 Labrador - Mischling
	1 Rottweiler	1 Collie - Mischling
	1 Irischer Setter	1 Kanadischer Schäferhund - Mischling
	1 Labrador Retriever	1 Bergamasker - Mischling
	1 Belgischer Schäferhund	
	1 Grosspudel	
	1 Bouvier des Flandres	
	1 Münsterländer	
	1 Rhodesian Ridgeback	

Das durchschnittliche Alter betrug neun Jahre (Median: acht Jahre, Streubreite: vier bis 14 Jahre) (Abb. 1).

Abb. 1: Altersverteilung der bestrahlten Hunde



5. RESULTATE

5.1. Tumorcharakteristika

Die Nasenhöhrentumoren verursachten bei 28 von 31 Tieren Nasenausfluss (16 blutig, acht mukös, vier serös). Je ein Fall wurde wegen Niesen, epileptischen Anfällen und Dyspnoe vorgestellt. Keiner der Hunde hatte Metastasen in den regionären Lymphknoten oder der Lunge. Bei zwei Hunden mit Karzinome war eine Invasion durch die cribriforme Platte ins Gehirn vorhanden. Sechzehn Hunde waren zur Zeit der Diagnosestellung in einem T3, 10 in einem T2 und zwei Hunde in einem T1 Stadium. Zwei Hunde mit lymphatischen Tumoren hatten ein Tumorstadium 5a und der Hund mit Plasmazytom war in Stadium 2. Tabelle 4 gibt die Tumorstadien für die Karzinome, respektive Sarkome wieder.

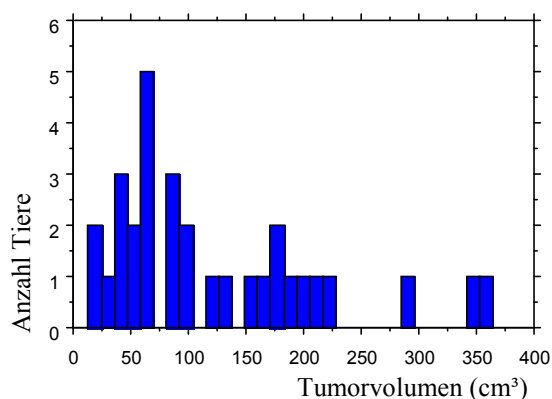
Von den 31 Tumoren waren sieben kranial, 12 kaudal und 12 hatten sich in der ganzen Nasenhöhle ausgedehnt. Fünfundzwanzig Tumoren waren zum Zeitpunkt der Diagnose unilateral, die restlichen sechs Tumoren erfassten bereits die kontralaterale Nasenhöhle. Zwölf Tumoren lagen in der rechten, 13 in der linken Nasenhöhle.

Tab. 4: Verteilung der Tumorstadien für Sarkome und Karzinome

	KARZINOME (n = 19)	SARKOME (n = 7)
STADIUM		
T1N0M0	2	-
T2N0M0	7	3
T3N0M0	10	4

Das durchschnittliche Tumolvolumen betrug 123 cm^3 (Median: 90 cm^3 , Streubreite: 13 - 364 cm^3) (Abb. 2).

Abb. 2: Verteilung der Tumorumfänge



Die Zusammenstellung der Histologie ergab die grösste Subgruppe für die Karzinome, wobei am meisten Adenokarzinome diagnostiziert wurden (Tab. 5). Bei zwei Tieren konnte keine histologische Diagnose gestellt werden.

Tab. 5: Histopathologische Diagnose verschiedener Tumortypen

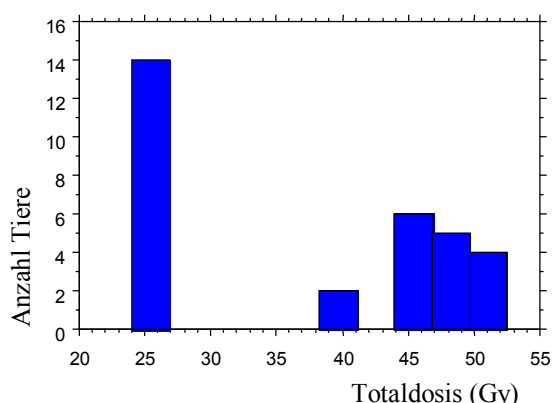
TUMORTYP	ANZAHL HUNDE	HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSE	ANZAHL HUNDE
KARZINOME	19	Adenokarzinom	7
		Plattenepithelkarzinom	5
		anaplastisches Karzinom	3
		undifferenziertes Karzinom	1
		Übergangsepithelkarzinom	1
		Karzinom unbekannten Ursprungs	2
SARKOME	7	Fibrosarkom	2
		Chondrosarkom	2
		Osteosarkom	1
		Spindelzellsarkom	2
LYMPHATISCHE TUMOREN	3	Lymphom	2
		Plasmazytom	1
UNKLAR	2		2

5.2. Strahlentherapie

Von den 31 Patienten wurden sieben mit Protonen und 24 mit Elektronen bestrahlt (Abb. 3). Siebzehn Hunde wurden kurativ mit einer durchschnittliche Totaldosis von 47 Gy (Median: 48 Gy, Streubreite: 38.5 - 52.5 Gy) behandelt. Bei 14 Hunden war das therapeutische Ziel Palliation. Sie erhielten eine durchschnittliche Totaldosis von 24 Gy (Median: 24 Gy, Streubreite: 24 - 25 Gy) bestrahlt.

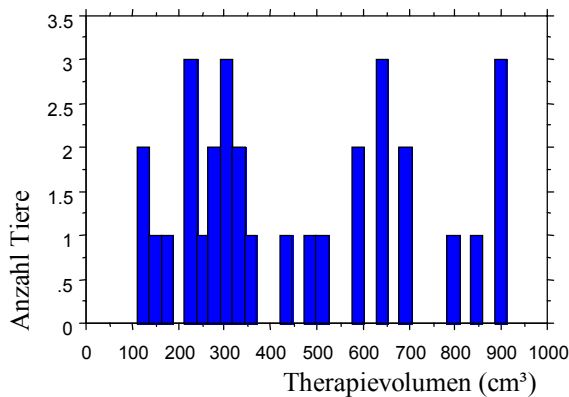
Bei acht Hunden war vor der Radiotherapie mit Elektronen eine Chirurgie durchgeführt worden. Zwei Hunde mit Lymphosarkom erhielten zusätzlich zu den Bestrahlungen eine Chemotherapie mit Carboplatin (Paraplatin[®], Bristol – Meyers, 150mg/m²).

Abb. 3: Dosisverteilung für kurative und palliative Strahlentherapie



Das Therapievolumen betrug im Durchschnitt 460 cm^3 (Median: 360 cm^3 , Streubreite: $110 - 911 \text{ cm}^3$) (Abb 4) und umfasste immer die gesamte Nasenhöhle, sowie den tumorseitigen Bereich des Sinus frontalis. Das auf der Tumorseite lokalisierte Auge war im Strahlenfeld. Der rostralste Anteil des Gehirns, der Bulbus Olfactorius, wurde bei allen in der kaudalen Nasenhöhle lokalisierten Tumoren partiell mitbestrahlt.

Abb. 4 : Verteilung der Therapievolumina



5.3. Nebenreaktionen

Milde Hautreaktionen zeigten 14 der 31 bestrahlten Hunde (Klassifikation im Anhang). Bei 5 Hunden waren deutliche und bei 7 Hunden schwere Hautreaktionen sichtbar. Ein Hund musste zur Pflege der Haut während einer Woche hospitalisiert werden. Innerhalb zweier Wochen nach der Strahlentherapie trat bei allen Hunden eine Heilung der Hautveränderung ein. Anschliessend kam es zu Haarausfall im bestrahlten Hautbereich. Schliesslich hatten 23 Hunde ein leichtgradig chronische veränderte Haut, was sich in einer Reduktion und Umpigmentierung des Haarkleides äusserte. Fünf Hunde zeigten weder akute noch später Strahlenreaktionen der Haut.

Ähnliche Veränderungen waren bei der bestrahlten Maulschleimhaut zu verzeichnen. Neun Tiere zeigten keine Veränderungen, 13 leichtgradige, 6 deutliche und 3 Tiere schwere Reaktionen. Auch diese Akutreaktionen heilten, meist noch vor den Hautreaktionen, wieder ab. Es wurden keine chronischen Schleimhautreaktionen beobachtet.

Akute Augenreaktionen wie Konjunktivitis und Keratitis traten bei 24 Hunden auf. Ein Hund hatte eine Grad 3 Reaktion mit einem Cornea-Ulkus. Bei 9 Hunden blieb eine permanente reduzierte Tränensekretion und 4 Hunde entwickelten eine Kataraktbildung.

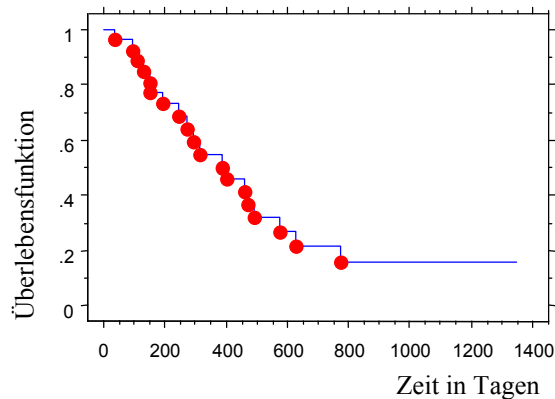
5.4. Tumorkontrolle und Überlebenszeit

Nach der Strahlentherapie verbesserten sich die klinischen Symptome bei 27 Tieren. Ausser bei neun Hunden verschwand der Nasenausfluss. Zur Zeit der Auswertung waren noch sechs Hunde am Leben, 25 waren verstorben. Einundzwanzig Patienten hatten ein Rezidiv und 19 davon wurden deswegen euthanasiert. Zwei Hunde mit einem Rezidiv wurden aus anderen Gründen euthanasiert. Drei Hunde starben, ohne dass der Tumor rezidierte. Ein weiterer Hund mit stabiler Tumorsituation wurde wegen einer nicht tumorassoziierten Erkrankung euthanasiert.

Die durchschnittliche Überlebenszeit (ÜZ) aller Hunde betrug 415 Tage (Median: 400 Tage, Streubreite: 38 - 772 Tage) (Abb. 5).

Abb. 5: Kaplan - Meier - Analyse der Überlebenszeit (ÜZ) aller Hunde

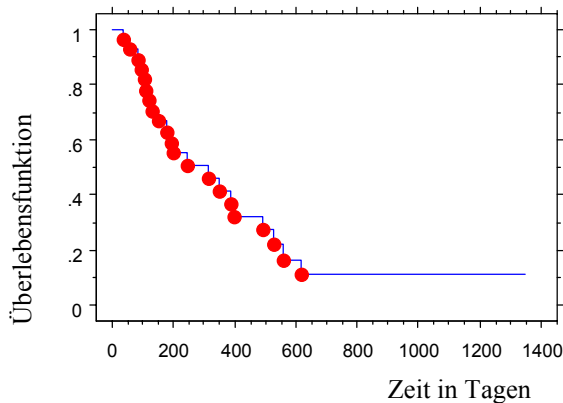
Schätzung der Überlebensfunktion für ÜZ nach Kaplan – Meier



Das progressionsfreie Intervall (PFI) für alle Hunde lag bei durchschnittliches 318 Tagen (Median: 313 Tage, Streubreite: 38 - 616 Tage) (Abb. 6).

Abb. 6: Kaplan - Meier - Analyse des PFI bei allen Hunden

Schätzung der Überlebensfunktion für PFI nach Kaplan – Meier



Die Tumoren waren bei Rassenhunde mit 318 Tagen (Median: 313 Tage, Streubreite: 38 - 616 Tage) durchschnittlich länger kontrolliert als bei Mischlingen mit 290 Tagen (Median: 246 Tage, Streubreite: 60 – 492 Tage). Auch die Überlebenszeit war bei den Rassenhunden länger als bei den Mischlingen. Rassenhunde lebten durchschnittlich 104 Tage länger. Jedoch weder für das PFI noch für die Überlebenszeit war der Unterschied statistisch signifikant.

Zwischen grossen und kleinen Hunden konnten ebenfalls bezüglich Tumorkontrolle und Überlebenszeit keine Unterschiede gefunden werden. Grosse Hunde überlebten durchschnittlich 376 Tage (Median: 400 Tage, Streubreite: 38 - 625 Tage), die kleinen Hunde 456 Tage (Median: 313 Tage, Streubreite: 111 - 772). Die Tumoren waren durchschnittlich

336 Tage (Median: 351 Tage, Streubreite: 38 - 616), bzw. 247 Tagen (Median: 133 Tage, Streubreite: 85 - 492 Tage) ($p = 0.57$) stationär.

Mit zunehmendem Alter stieg die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu haben (Cox-Regressions-Test, $p = 0.08$). Ebenso war das Risiko, am Tumor zu sterben, mit zunehmendem Alter grösser ($p = 0.03$).

Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf das progressionsfreie Intervall oder die Überlebenszeit. Die Männchen zeigten ein durchschnittliches PFI von 306 Tagen (Median: 246 Tage, Streubreite: 38 - 560 Tage), die Weibchen eines von 317 Tagen (Median: 313 Tage, Streubreite: 60 - 616 Tage). Die männlichen Hundepatienten überlebten in dieser Studie mit 453 Tagen (Median: 458 Tage, Streubreite: 38 - 772) durchschnittlich um 113 Tage länger als die weiblichen (Mittelwert: 340 Tage, Median: 313 Tage, Streubreite: 152 - 625 Tage). Statistisch war dies jedoch nicht signifikant ($p = 0.20$).

Das Tumorstadium hatte weder auf die Überlebenszeit noch auf das progressionsfreie Intervall einen signifikanten Einfluss (Tab. 6). Hunde mit einem grösseren Tumor (T3) schienen sogar länger zu leben, als Hunde mit kleineren Tumoren (T1). Das Tumolvolumen war für die Tumorkontrolle und Überlebenszeit ebenfalls nicht von Bedeutung.

Auch die Histologie der Tumoren beeinflusste den Erfolg der Strahlentherapie nicht. Tabelle 7 zeigt die Zeitangaben progressionsfreies Intervall und Überlebenszeit für Hunde mit Karzinomen, respektive Sarkomen. Die Tumorkontrolle schien tendenziell bei den Karzinomen besser zu sein.

Tab. 6: PFI und Überlebenszeiten der Patienten nach Tumortyp

	Karzinome	Sarkome
PFI (Tage)		
Mittelwert	324	226
Median	351	154
Streubreite	38 - 560	103 - 530
p = 0.08		
Überlebenszeit (Tage)		
Mittelwert	363	401
Median	400	246
Streubreite	38 - 575	154 - 772
p = 0.12		

Von den kurativ bestrahlten Hunden mit einem Sarkom hatten alle vier, von den 13 Karzinomen acht ein Rezidiv. Sie erreichten ein durchschnittliches progressionsfreies Intervall von 368, respektive 309 Tagen ($p = 0.71$).

Die Hunde mit lymphatischen Tumoren und Neoplasien unklarer Genese wurden alle palliativ bestrahlt. Ein Hund mit einem lymphatischen Tumor und ein Hund mit unbekannter Tumorphistologie hatten eine Stabilisation ihrer Krankheit während 85, respektive 616 Tagen. Die Palliation war im Mittel während 152 Tagen bei den Sarkomen erfolgreich und während 213 Tagen bei den Karzinomen.

Ob ein Tumor in der rechten oder linken Nasenhöhle lokalisiert war, spielte für den therapeutischen Erfolg keine Rolle (Tab. 7). Ebenso schien es unwichtig, ob ein Tumor in der kaudalen oder kranialen Nasenhöhle lokalisiert war. Entscheidend für die Tumorkontrolle hingegen war ein bilaterales gegenüber eines unilateralen Geschehens. Hatte sich der Tumor

nur in einer Nasenhälfte ausgedehnt, dann war die Tumorkontrolle signifikant besser. Ebenso war die Überlebenszeit länger, aber hier wurde die statistische Signifikanz nicht erreicht.

Tab. 7: Überlebens- und PFI- Daten je nach Lokalisation des Tumors

	Kranial	Kaudal	Kranial und Kaudal
PFI (TAGE)			
Mittelwert	267	305	328
Median	154	201	313
Streubreite	118 - 398	38 - 560	60 - 530
p = 0.97			
ÜBERLEBENSZEIT (TAGE)			
Mittelwert	480	357	387
Median	400	389	313
Streubreite	131 - 772	38 - 575	111 - 625
p = 0.76			
	Rechts	Links	
PFI (TAGE)			
Mittelwert	359	312	
Median	385	313	
Streubreite	103 - 560	38 - 616	
p = 0.21			
ÜBERLEBENSZEIT (TAGE)			
Mittelwert	390	487	
Median	389	458	
Streubreite	131 - 575	38 - 772	
p = 0.13			
	Unilateral	Bilateral	
PFI (TAGE)			
Mittelwert	343	219	
Median	351	201	
Streubreite	38 - 616	60 - 492	
p = 0.12			
ÜBERLEBENSZEIT (TAGE)			
Mittelwert	459	255	
Median	458	246	
Streubreite	38 - 772	95 - 492	
p = 0.04			

Abb. 7: Tumorkontrolle für uni- respektive bilaterale Lokalisation der Nasenhöhlentumoren

Die Schätzung der Überlebensfunktion für PFI nach Kaplan – Meier

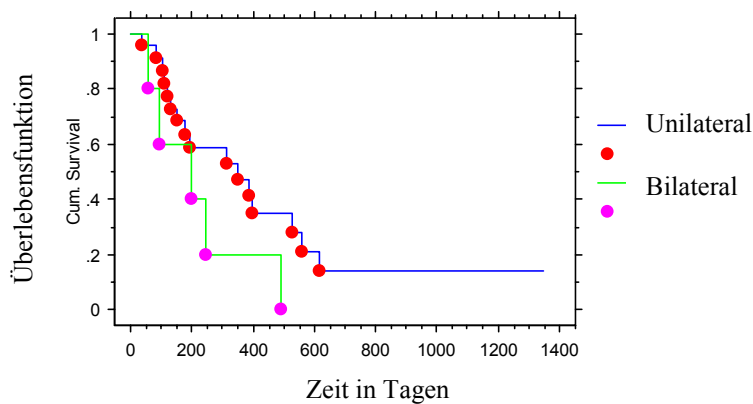
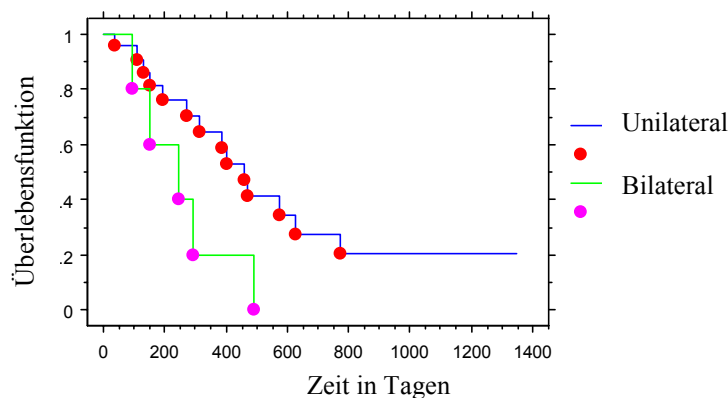


Abb. 8: Überlebenskurven der Patienten mit uni- oder bilateral lokalisierten Tumoren

Die Schätzung der Überlebensfunktion für ÜZ nach Kaplan – Meier



Die Strahlenart, Protonen versus Elektronen hatten keinen eindeutigen Einfluss auf die Überlebenszeit. Die kurativ mit Elektronen therapierten Hunde überlebten länger (Mittelwert: 534 Tage, Median: 575 Tage, Streubreite: 154 - 772 Tage) als die mit Protonen bestrahlten Patienten (Mittelwert: 368 Tage, Median: 458 Tage, Streubreite: 131 - 468 Tage), dies war aber statistisch nicht signifikant ($p = 0.45$). Bei der Tumorkontrolle zeigten die mit Elektronen therapierten Patienten ein etwas längeres durchschnittliches PFI (Mittelwert: 387 Tage, Median: 385 Tage, Streubreite: 133 - 560 Tage) als die mit Protonen bestrahlten Tiere. Wiederum war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0.21$).

Die Grösse des Therapievolumens beeinflusste weder das progressionsfreie Intervall noch die Überlebenszeit.

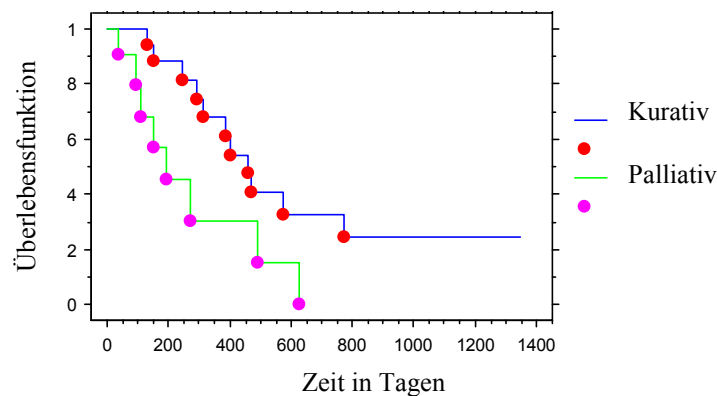
Wie zu erwarten, spielte für die Stabilisierung des Tumorleidens die applizierte Totaldosis eine Rolle. So betrug bei den palliativ bestrahlten Hunden das durchschnittliche PFI 239 Tage (Median: 111 Tage, Streubreite: 38 - 616 Tage) und bei den kurativ therapierten Hunden 358 Tage (Median: 351 Tage, Streubreite: 118 - 560 Tage) ($p = 0.055$).

Beim Vergleich der Überlebenszeiten der kurativ mit den palliativ bestrahlten Patienten konnte eine statistische Signifikanz beobachtet werden ($p = 0.02$). Die kurativ therapierten

Hunde hatten mit 489 Tagen (Mediane Überlebenszeit: 458 Tage, Streubreite: 131 - 772 Tage) eine signifikant längere durchschnittliche Überlebenszeit als die palliativ behandelten mit 277 Tagen (Mediane Überlebenszeit: 192 Tage, Streubreite: 38 - 625 Tage) (Abb. 9).

Abb. 9: Überlebenskurven der kurativ und palliativ bestrahlten Hunde

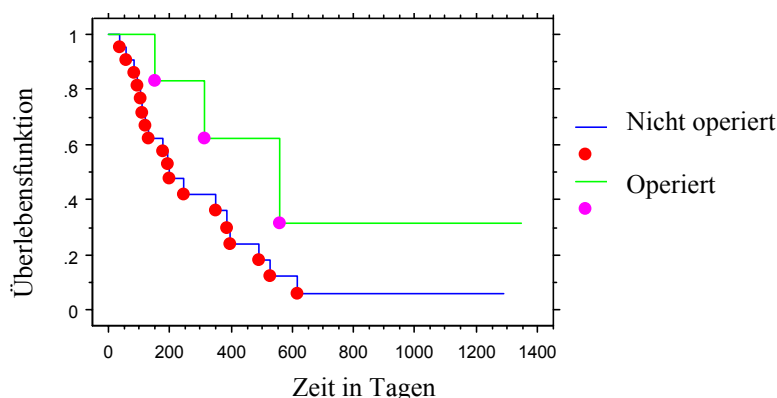
Die Schätzung der Überlebensfunktion für ÜZ nach Kaplan – Meier



Der Krankheitsverlauf blieb bei den operierten Hunden mit durchschnittlich 441 Tagen (Median: 313 Tage, Streubreite: 154 - 560 Tage) im Vergleich zu den nicht operierten mit durchschnittlich 280 Tagen (Median: 201 Tage, Streubreite: 38 - 616 Tage) länger stationär. Dies war knapp statistisch nicht signifikant ($p = 0.09$) (Abb. 10). Die Hunde, die operiert wurden, überlebten durchschnittlich 450 Tage (Median: 313 Tage, Streubreite: 154 - 575 Tage). Jene die nicht operiert wurden 385 Tage (Median: 389 Tage, Streubreite: 38 - 772 Tage) ($p = 0.26$).

Abb. 10: PFI - Kurven der operierten und der nicht operierten Patienten

Die Schätzung der Überlebensfunktion für PFI nach Kaplan – Meier



Von den zwei Hunden, bei denen eine Chemotherapie durchgeführt wurde, war ein Patient zum Zeitpunkt der statistischen Auswertungen noch am Leben. Der andere musste 85 Tage nach Therapiebeginn aus nicht mit dem Tumor assoziierten Gründen euthanasiert werden. Er hatte kein Rezidiv.

6. DISKUSSION

6.1. Patientengut

Die Rassenverteilung der Hunde mit Nasenhöhlintumoren in der hier vorliegenden Studie beinhaltete vorwiegend dolicho- oder mesocephale Hunde, analog zu früheren Berichten (Ogilvie et al., 1995; Norris, 1979; MacEwen et al., 1977). Wie schon in den Publikationen von Northrup et al. (2001) und LaDue et al. (1999) waren auch in der vorliegenden Studie Golden- und Labradorretriever (13%) unter den Rassenhunden häufig vertreten. Zudem waren in der Patientenpopulation auffallend viele Dackel (13%) und Berner Sennenhunde, bzw. Sennenhundmischlinge zu finden (16%). In der Studie von Confer et al. (1978) waren Deutsche Schäferhunde die häufigsten an einem Nasenhöhlintumor erkrankten Rassenhunde. In dieser retrospektiven Studie fand sich kein Deutscher Schäferhund, dafür ein Belgischer Schäferhund und ein kanadischer Schäferhundmischling. Ein möglicher Grund für diese Rassenunterschiede könnte in der in den letzten Jahren veränderten Vorliebe für gewisse Rassen liegen.

Norris (1979) und Confer et al. (1978) berichteten, dass vor allem mittelgrosse bis grosse Hunde an Nasenhöhlintumoren erkrankten. Auch in dieser Studie prädominierten die grossen Hunde mit 23 Tieren gegenüber und acht kleinen Hunden.

Das durchschnittliche Patientenalter von neun Jahren stimmte mit den Literaturangaben überein (LaDue et al., 1999; Ogilvie et al., 1995; Norris, 1979; MacEwen et al., 1977).

Withrow berichtete 1989 von einer leichten männlichen Geschlechtsprädisposition. Dies stimmte mit der Geschlechtsverteilung in dieser Studie überein (19 Rüden und 12 Hündinnen).

Als häufigstes klinisches Symptom wurde blutiger Nasenausfluss festgestellt (Norris, 1979). Bei zwei Hunden, die eine Tumordinvasion ins Gehirn aufwiesen, wurden epileptische Anfälle als primäres klinisches Zeichen beobachtet.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hatten die Tumoren meist bereits eine sehr grosse Ausdehnung. Im Vergleich zu den Gehirntumoren mit einem durchschnittlichen Tumolvolumen von 10 cm³ konnte bei den Nasenhöhlintumoren ein viel grösseres durchschnittliches Tumolvolumen (123 cm³) beobachtet werden. Während bei Gehirnneoplasien schon subtile Gehirnveränderungen zum Auftreten von klinischen Symptomen führen, treten anscheinend bei Nasenhöhlintumoren erst bei viel grösseren Tumolvolumina Symptome auf. Wie auch bei Northrup et al. (2001) und LaDue et al. (1989) wurden hauptsächlich die Tumorstadien T2N0M0 und T3N0M0 festgestellt. Dies bedeutet, dass das Wachstum der Neoplasien schon weit fortgeschritten war.

Patnaik (1989) stellte fest, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Hälfte der Tumoren bilateral lokalisiert war. Northrup et al. (2001) fand nur sieben Prozent mehr bilaterale als unilaterale Nasenhöhlenveränderungen. In der vorliegenden Studie waren 81% der Tumoren unilateral und nur 19% bilateral gelegen. Vielleicht wurde die Tierärzteschaft durch die in den letzten Jahren immer zahlreicheren Berichte über Nasenhöhlintumoren für die klinischen Anzeichen dieser Neoplasien sensibilisiert, und die Tumoren wurden dadurch früher erkannt. Deshalb war die Erkrankung vielleicht nicht so weit fortgeschritten. Aus der Anamnese konnte jedoch nicht erhoben werden, ob die Zeitspanne zwischen der ersten Vorstellung in der Tierarztpraxis und der Diagnosestellung in den letzten Jahren kürzer wurde.

Morris et al. (1996) und Beck et al. (1985) stellten fest, dass Nasenhöhlintumoren vor allem in der mittleren und kaudalen Nasenhöhle anzutreffen waren. Dies traf auch bei den hier

untersuchten Hunden zu, deren Tumoren in 12 Fällen kaudal und in wiederum 12 Patienten in der gesamten Nasenhöhle lokalisiert waren.

Die Aussage, dass Karzinome, insbesondere Adenokarzinome, den Hauptteil aller Nasenhöhlektumoren ausmachen, konnte auch in dieser Studie bestätigt werden (LaDue et al., 1999; Ogilvie et al., 1995; McEwen et al., 1977). McEwen et al. (1977) berichteten, dass Fibrosarkome die häufigsten mesenchymalen Tumoren sind. In dieser Studie wurden Chondrosarkome (sechs Prozent) und Spindelzellsarkome (sechs Prozent) ebenso häufig wie Fibrosarkome (sechs Prozent) diagnostiziert.

6.2. Therapie

Schon während, dann aber vor allem nach der Radiotherapie, wurde bei den meisten Tieren dieser Studie eine Symptombesserung beobachtet. Diese rasche Verbesserung des Zustandes beobachteten bereits andere Autoren und dürfte ein Grund dafür sein, dass die Strahlentherapie zur Behandlung von Nasenhöhlektumoren gut etabliert ist (LaDue et al., 1999; Ogilvie et al., 1995; Norris, 1979; MacEwen et al., 1977).

Über palliative Radiotherapien von Nasenhöhlektumoren ist in der Literatur kaum etwas zu finden. LaDue et al. (1999) rieten dazu, Hunde mit einer geringen Chance für ein langes Überleben palliativ zu bestrahlen. In dieser Studie wurden hauptsächlich ältere Hunde mit grossen, invasiv wachsenden Tumoren palliativ mit Elektronen bestrahlt. Es ist sicher sinnvoll, bei älteren Hunden mit einer kurzen Lebenserwartung die Strahlennebenwirkungen durch eine kleinere Totaldosis möglichst gering zu halten. Zudem müssen bei einer palliativen Bestrahlung weniger Narkosen durchgeführt werden. So gelingt es, durch eine weniger aufwändige und belastende Therapie die Lebensqualität von älteren Tumorpatienten mit weit fortgeschrittenen Neoplasien zu steigern. Bei jüngeren Tieren ist ein kuratives Protokoll zu empfehlen. Bei ihnen können dank der längeren Lebenserwartung mehr Strahlennebenwirkungen in Kauf genommen werden. Zudem fallen die Nebenwirkungen bei jüngeren Tieren geringer aus (Theiler, 2001).

Acht Hunde waren vor der Radiotherapie operiert worden. Die Patienten wurden erst für die Radiotherapie vorgestellt, nachdem sich die Tiere von der Operation erholt hatten, und die Operationswunden abgeheilt waren. Den Berichten der überweisenden Tierärztinnen/Tierärzte konnte entnommen werden, dass ausser bei einem Tier, bei dem die Symptome (epileptische Anfälle) nach der Operation gleich blieben, nach dem chirurgischen Eingriff eine Symptombesserung festzustellen war. Schon 1983 empfahlen Thrall et al. ein chirurgisches Debulking vor der Radiotherapie, da sich die klinischen Symptome der Patienten nach der Operation bessern würden, und eine homogenere Bestrahlung mit niederenergetischen Röntgenstrahlen nach Entfernen von umfangreichem Gewebe möglich würde. Die in dieser Studie beobachteten Symptomverbesserungen nach dem chirurgischen Eingriff und die etwas längeren Überlebenszeiten bzw. Tumorkontrollen der operierten Patienten unterstützen die Meinung von Thrall et al. (1983). Allerdings dürfte die Ursache für den besseren therapeutischen Erfolg eher bei der Reduktion der Anzahl Tumorzellen liegen, haben doch sowohl hochenergetische Elektronen, wie auch Protonen wesentlich vorteilhaftere Dosisverteilungen im Tumorgebiet als die niederenergetischen Röntgenstrahlen.

Von der Durchführung einer Chemotherapie bei Nasenhöhlektumorpatienten wird eher abgeraten, da keinerlei lebensverlängernde Resultate erzielt werden konnten (Thrall et al. 1983). Neue Anwendungsarten von potenteren Chemotherapeutika (OPLA®-PT-Cisplatin) könnten die Bedeutung der Chemotherapie in der Behandlung von Nasenhöhlektumoren erhöhen (Lana et al., 1997), insbesondere wenn der Effekt der Bestrahlung verstärkt werden

kann. Chemotherapeutika wurden in der hier vorliegenden Studie nur bei lymphatischen Tumoren eingesetzt.

Die Strahlennebenreaktionen bei den Patienten mit kurativem Elektronentherapieprotokoll waren vergleichbar mit denen der Protonenpatienten. Obschon bei den Protonentherapien höhere Totaldosen gegeben wurden, fielen die Strahlennebenwirkungen dank der bessern Dosisverteilung der Protonen nicht schwerwiegender aus. So ist es prinzipiell möglich, mehr gesundes Gewebe zu schonen. Während Haut- und Schleimhautreaktionen bei den in dieser Studie verwendeten Dosen abheilten, mussten bei vier Hunden chronische Augenveränderungen in Kauf genommen werden. Théon et al. (1993) verzeichnete eine Inzidenz von 45%, Roberts et al. (1987) von 58.6% für schwere und irreversible Strahlenreaktionen der Augen nach Megavoltbestrahlungen.

6.3. Überlebenszeiten und Tumorkontrolle

Bezüglich Rasse, Grösse und Geschlecht der Hunde konnten keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit oder in der Tumorkontrolle gefunden werden. Auch in der Literatur wurde von keinem prognostischen Faktor bezüglich dieser Parameter berichtet (Adams et al., 1998; Gillette et al., 1995; Ogilvie et al., 1992).

LaDue et al. (1999) stellten fest, dass über zehn Jahre alte Hunde nach einer Radiotherapie weniger lange überlebten als jüngere Hunde. Als Gründe dafür wurden die kürzere Lebenserwartung der älteren Hunde und die erhöhte Anfälligkeit für diverse altersbedingte Krankheiten angegeben. In der vorliegenden Studie war eine starke Tendenz sichtbar, dass mit zunehmendem Alter des Tieres das Risiko ein Tumorrezidiv zu entwickeln, steigt. Das Risiko, am Tumor zu sterben, war mit zunehmenden Alter signifikant grösser. Dies dürfte in der vorliegenden Studie zum Ausdruck gekommen sein, weil ältere Hunde tendenziell eher palliativ bestrahlt wurden. Dies im Unterschied zur Publikation von LaDue et al. (1999), in deren Arbeit auch ältere Tiere kurativ bestrahlt wurden. Das Alter per se wäre demnach kein Grund nicht kurativ zu bestrahlen. Trotzdem muss angesichts der nicht unbedeutenden Nebenreaktionen gerade bei älteren Tieren eine hohe Totaldosis, wie sie zur Heilung notwendig ist, vorsichtig appliziert werden.

In der Studie von Adams et al. (1987) lebten Hunde mit Tumorstadium T1N0M0 am längsten, gefolgt von denen mit dem Tumorstadium T2N0M0. Am kürzesten überlebten die Hunde mit dem Stadium T3N0M0. Auch LaDue et al. (1991) berichteten, dass Patienten mit niedrigeren Tumorstadien länger überlebten, als die mit fortgeschrittenen Tumorstadien. Es bleibt unklar, wieso in der vorliegenden Studie keine bessere Tumorkontrolle für kleine Tumoren erzielt wurde. Eigenartigerweise schienen grosse Tumoren sogar länger überlebt zu haben. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass tendenziell die am weitesten fortgeschrittenen Tumoren mit Protonen bestrahlt wurden und somit ein Ausgleich zwischen den Tumorstadien stattfand.

Withrow (1989) und Norris (1979) schrieben, dass die Prognose für Sarkome besser wäre als für Karzinome und dass Adenokarzinome besser auf die Radiotherapie ansprächen als Plattenepithelkarzinome oder undifferenzierte Karzinome. In dieser Studie überlebten die Hunde mit Sarkomen durchschnittlich nur 38 Tage länger als die Patienten mit Karzinomen. Tiere mit Karzinomen zeigten aber ein längeres durchschnittliches PFI (324 versus 226 Tage) als Hunde mit Sarkomen. Wegen der geringen Anzahl Patienten pro Gruppe konnte keine statistische Signifikanz bezüglich Tumortyp und ÜZ bzw. PFI erzielt werden.

In der Sektion von 285 Hunden mit Nasenhöhlektumoren zeigte Patnaik (1989) eine Metastasenrate von 40.8%. In der vorliegenden Studie wurden zu Lebzeiten der Patienten

keine Metastasen gefunden. Die primäre Ursache für die Euthanasie lag im Lokalrezidiv. Folglich muss die lokale Therapie verbessert werden. Nach Ogilvie et al. (1992) haben Hunde mit Tumoren, die eine Invasion ins Gehirn zeigen, eine schlechte Prognose. Die zwei Hunde in dieser Studie mit Tumordinvasion ins Gehirn überlebten 291, respektive 575 Tage, also nicht kürzer als die anderen Tiere. Beide Hunde wurden mit Protonen behandelt, was wiederum ein Vorteil sein könnte, da dadurch eine exaktere Dosisverteilung möglich war.

Ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0.04$) konnte beim Vergleich der Überlebenszeiten der Patienten mit unilateral versus bilateral lokalisierten Tumoren festgestellt werden. Die durchschnittliche Überlebenszeit bei den Tieren mit nur auf einer Seite der Nasenhöhle gelegenem Tumor betrug 459 Tage, die der Hunde mit in beiden Hälften der Nasenhöhle lokalisierter Neoplasie 255 Tage. Die Erklärung für diesen Effekt dürfte ähnlich sein wie für die Tatsache, dass Hunde, die vor einer kurativen Elektronentherapie operiert wurden, im Durchschnitt am längsten überlebten. In beiden Situationen dürfte die Anzahl clonogener Zellen signifikant tiefer liegen als für bilaterale oder ausgedehnte Tumorphänomene.

Aufgrund der höheren Totaldosis bei den Protonenpatienten wäre eine längere durchschnittliche Überlebenszeit als bei den mit Elektronen bestrahlten Hunden zu erwarten gewesen. Für die Protonentherapie wurden vor allem Patienten mit ausgedehnten Tumoren mit Invasion in die Orbita und ins Gehirn ausgewählt. Dies dürfte mit ein Grund sein, wieso diese Tiere trotz besserer Dosisverteilung nicht länger lebten. Andererseits wird bei grösserer Konformation der Dosis auf das Tumolvolumen das Risiko, nicht den gesamten Tumor zu bestrahlen und somit Randrezidive zu produzieren, grösser.

Generell war die den kurativ therapierten Hunden durchschnittlich verabreichte Totaldosis von 47 Gy ähnlich der Totaldosen von Mega- bzw. Orthovoltagebestrahlungen wie sie üblicherweise bei der Therapie von Nasenhöhlektumoren angewandt wird (Theon et al., 1993; McEntee et al., 1991; Evans et al., 1989; Adams et al., 1987; Thrall et al., 1983). Mit der gleichen Tumordosis konnte hingegen eine vergleichsweise längere durchschnittliche Überlebenszeit von 415 Tagen erreicht werden (LaDue et al., 1999; Theon et al., 1993; Thrall et al., 1993 und 1983; McEntee et al., 1991; Adams et al., 1987; Roberts et al., 1987). Dies deutet auf die Vorteile der verwendeten Strahlenarten hin, Elektronen oder Protonen, die gerade im Bereich der Nasenhöhle besonders indiziert sein dürften. Nicht erstaunlich war, dass die kurativ therapierten Hunde eine signifikant längere durchschnittliche Überlebenszeit als die palliativ behandelten Tiere aufwiesen (489 versus 277 Tage) ($p = 0.02$). Dies war aufgrund der höheren Totaldosis zu erwarten. Die in dieser Studie erstmals angewandte palliative Radiotherapie von Nasenhöhlektumoren erzielte bei rascher Verbesserung der klinischen Symptome durchschnittliche Überlebenszeiten von 277 Tagen. Mit drei bis fünf Fraktionen gelingt es, die Lebensqualität der Tiere rasch zu steigern.

Die Rezidivrate in der vorliegenden Studie war fast 85%. In der Literatur wurde von ähnlich hohen Rezidivraten berichtet (Northrup et al., 2001; Adams et al., 1998; McEntee et al., 1991). Demzufolge ist kaum anzunehmen, dass eine alleinige Erhöhung der Totaldosis, mit natürlich gleichzeitiger Erhöhung der zu erwartenden Nebenreaktionen, eine Heilung dieser Tumoren erzielen könnte. Weitere Studien zur Oxygenierung von Tumorzellen, CT-gestützten, dreidimensionalen Therapieplanungen, verbesserte Radiotherapieprotokolle (kleinere Dosis pro Fraktion bei gleichbleibender Totaldosis, verteilt über eine grössere Zeitspanne) und die Anwendung von radiopotenzierenden Chemotherapeutika sind vermutlich nötig, um diese hohe Rezidivrate zu senken.

In der vorliegenden Arbeit konnten drei signifikante Resultate erzielt werden und somit drei prognostische Faktoren bestimmt werden: Prognostisch günstig wirkt sich somit bei

Nasenhöhlentumorpatienten eine kurative Radiotherapie aus. Jüngere Tiere und solche mit unilateral lokalisierter Neoplasie haben ebenfalls eine günstigere Prognose als ältere oder solche mit bilateralen Tumoren.

Es empfiehlt sich, ältere Patienten mit geringerer Lebenserwartung und Patienten mit weit fortgeschrittener Neoplasie (aufgrund der geringeren Strahlennebenwirkungen und der kürzeren Therapiedauer) palliativ zu bestrahlen. Bei jüngeren Tieren oder bei Tieren mit unilateral gelegenen Tumoren sollte zu einer kurativen Radiotherapie geraten werden.

7. LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS WM, WITHROW SJ, WALSHAW R, TURRELL JM, EVANS SM, WALKER MA, KURZMAN ID, Radiotherapy of malignant nasal tumors in 67 dogs, J Am Vet Med Assoc 1987; 191: 311 - 315

BECK ER, WITHROW SJ, Tumors of the canine nasal cavity, Small Anim Pract 1985; 15: 521 - 531

BRADLEY PA, HARVEY CE, Intranasal tumors, an evaluation of prognosis, Small Anim Pract 1973; 14: 459 - 467

BURK RL, Computed tomographic imaging of nasal disease in 100 dogs, Vet Radiol and Ultrasound 1992; 33:170 - 176

BURK RL, Computed tomographic anatomy of the canine nasal passages, Vet Radiol and Ultrasound 1992; 33: 170 - 176

CLERCX C, WALLON J, GILBERT S, SNAPS F, COIGNOUL F, Imprint and brush cytology in the diagnosis of canine intranasal tumors, Small Anim Pract 1996; 37:423 - 427

CODNER EC, LURUS AG, MILLER JB, GAVIN PR, GALLINA A, BARBEE DD, Comparson of computed tomography with radiography as a noninvasive diagnostic technique for chronic nasal disease in dogs, J Am Vet Med Assoc 1993; 202: 1106 - 1110

CONFER AW, DEPAOLI A, Primary neoplasms of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx in the dog, Vet Pathol 1978; 15: 18 - 30

EVANS SM, GOLDSCHMIDT M, MCKEE LJ, HARVEY CE, Prognostic factors and survival after radiotherapy for intranasal neoplasms in dogs: 70 cases (1974 - 1985), J Am Vet Med Assoc 1989; 194: 1460 – 1463

FEENEY DA, JOHNSTON GR, WILLIAMSON JF, JESSEN CR, Orthovoltage radiation of normal canine nasal passages: Assessment of depth dose, Am J Vet Res 1983; 44: 1594 - 1596

FU YS, PERZIN K, Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx, Cancer 1979; 43: 611 - 621

GILLETTE EL, GILLETTE SM, Principles of radiation therapy, Seminars in Veterinary Medicine and Surgery 1995; 10: 129 - 134

HARBO G, GRAU CAI, BUNDGAARD T, OVERGAARD M, ELBRØND, SØGAARD H, OVERGAARD J, Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, A clinico - pathological study of 277 patients, Acta oncol. 1997; 36: 45 - 50

HAWKINS EC: Clinical manifestations of nasal disease, in NELSON RW, COUTO CG: Essentials in Small Anim Intern Med , St. Louis, Mosby - Year Book 1992: 153

HENRY CJ, BREWER WG, TYLER JW, BRAWNER WR, HENDERSON RA, HANKES GH, ROYER N, Survival in dogs with nasal adenocarcinoma: 64 cases (1981-1995), J Vet Intern Med 1998; 12: 436 - 439

HOOVER R, MASON TJ, MCKAY FW, FRAUMENI JF, Geographic patterns of cancer mortality in the United States, Academic Press 1975: 343 - 360

KOKA V, VERICEL R, LARTIGAU E, LUSINCHI A, SCHWAAB G, Sarcomas of nasal cavity and paranasal sinuses: Chondrosarcoma, osteosarcoma and fibrosarcoma, J Laryngol. Otol. 1994; 108: 947 - 953

KOMORN RM, MCFARLANE JR, The clinical spectrum of malignant nasal tumors, Arch Otol. 1976; 102: 732 - 734

LANA SE, DERNELL WS, LARUE SM, LAFFERTY MJ, DOUPLE EB, BREKKE JH, WITHROW SJ, Slow release cisplatin combined with radiation for the treatment of canine nasal tumors, Vet Radiol and Ultrasound 1997; 38: 474 - 478

LADUE TA, DODGE R, PAGE RL, PRICE GS, HAUCK ML, THRALL DE, Factors influencing survival after radiotherapy of nasal tumors in 130 dogs, Vet Radiol and Ultrasound 1999; 40: 312 - 317

LEGENDRE AM, Canine nasal and paranasal sinus tumors, J Am Anim Hosp Assoc 1983; 19: 115 - 123

LUND VJ, HOWARD DJ, WEI WI, CHEESMAN AD, Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, A 17 - year experience, Head and Neck 1998; 20: 97 - 105

MCENTEE M, PAGE RL, HEIDNER GL ET AL., A retrospective study of 27 dogs with nasal tumors treated with cobalt - 60, Vet Radiol 1991; 32: 135 - 139

MACEWEN EG, WITHROW SJ, PATNAIK AK, Nasal tumors in the dog: Retrospective evaluation of diagnosis, prognosis and treatment, J Am Vet Med Assoc 1977; 170: 45 - 48

MADEWELL BR, PRIESTER WA, GILETTE EL, SNYDER SP, Neoplasms of the nasal passages and paranasal sinuses in domesticated animals as reported by 13 veterinary colleges, Am J Vet Res 1976; 37: 851 - 856

MAULDIN GN, MELEO KA, Combination carboplatin and radiotherapy for nasal tumors in dogs, Proceedings Veterinary Cancer Society Townsend TN 1995: 129 - 130

MILLION RR, CARSISI NJ, WITTES RE, Cancer of the head and neck, Cancer, Principles and Practice of Oncology 1985; 477 - 487

MORGAN JP, SUTER PF, ET AL., Tumors in the nasal cavity of the dog: A radiographic study, Vet Radiol 1972; 13: 18 - 26

MORRIS JS, DUNN KJ, DOBSON JM, WHITE RAS, Radiological assessment of severity of canine nasal tumours and relationship with survival, *Small Anim Pract* 1996; 37: 1 - 6

NORRIS AM, Intracranial neoplasms in the dog, *J Am Anim Hosp Assoc* 1979; 15: 231 - 236

NORTHRUP NC, ETUE SM, RUSLANDER DM, RASSNICK KM, HUTTO DL, BENGTSON A, RAND W, MOORE AS, Retrospective study of orthovoltage radiation therapy for nasal tumors in dogs, *J Vet Intern Med* 2001; 15: 183 - 189

OGILVIE GK, MOORE AS, Tumors of the respiratory system, *Managing the Veterinary Cancer Patient - A Practice Manual* 1995: 314 - 326

OGILVIE GK, LARUE SM, Canine and feline nasal and paranasal sinus tumors, *Vet Clin North Am, Small Anim Pract* 1992; 22: 1133 - 1144

PATNAIK AK, Canine sinonasal neoplasms: Clinicopathological study of 285 cases, *J Am Anim Hosp Assoc* 1989; 25: 103 - 114

ROBERTS SM, LAVACH JD, SEVERIN GA, WITHROW SJ, GILETTE EL, Ophthalmic complications following megavoltage irradiation of the nasal and paranasal cavities in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190: 43 - 47

ROGERS KS, WALKER MA, HELMAN RG, Squamous cell carcinoma of the canine nasal cavity and frontal sinus: Eight cases, *J Am Anim Hosp Assoc* 1996; 32: 103 - 110

RUBIN P, *Clinical oncology: a multidisciplinary approach*, 6th ed. New York: American Cancer Society 1983: 64

RUDD RG, RICHARDSON DC, A diagnostic and therapeutic approach to nasal disease in dogs, *Comp Cont Educ* 1985; 7: 103 - 112

SEEGENSCHMIEDT MH, SAUER R, Systematic der akuten und chronischen Strahlenfolgen, *Strahlenther Onkol* 1993; 169: 83 – 95

SHANMUGARATNAM K, Histological typing of nasopharyngeal carcinoma, *International Agency for Research on Cancer* 1978: 3 - 12

SMITH MO, TURREL JM, BAILEY CS, CAIN GR, Neurologic abnormalities as the predominant signs of neoplasia of the nasal cavity in dogs and cats: Seven cases (1973 - 1986), *J Am Vet Med Assoc* 1989; 195: 242 - 245

SUIT HD, TODOROKI T, Rationale for combining surgery and radiation therapy, *Cancer* 1985; 55: 2246 - 2249

SVANE - KNUDSEN V, JØRGENSEN KE, HANSEN O, LINDGREN A, MARKER P, Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses: A series of 115 patients, *Rhinol* 1998; 36: 12 - 14

THEILER P, Apoptose von CD4 und CD8 T - Lymphozyten bei Hunden: Ein klinischer Assay zur Bestimmung der Strahlenempfindlichkeit, Vet. Med. Diss. 2001, Universität Zürich

THEISEN SK, HOSGOOD G, LEWIS DD, Intranasal tumors in dogs: Diagnosis and treatment, Comp Cont Educ 1996; 18: 131 - 138

THEON AP, MADEWELL BR, HARB MF ET AL., Megavoltage irradiation of neoplasms of the nasal and paranasal cavity in 77 dogs, J Am Vet Med Assoc 1993; 202: 1469 - 1475

THRALL DE, ROBERTSON ID, MCLEOD DA, HEIDNER GL, HOOPES J, PAGE RY, A comparison of radiographic and computed tomographic findings in 31 dogs with malignant nasal cavity tumors, Vet Radiol 1989; 30: 59 - 66

THRALL DE, MCENTEE MC, NOVOTNEY C, HAUCK ML, PAGE RL, A boost technique for irradiation of malignant canine nasal tumors, Vet Radiol and Ultrasound 1993; 34: 295 - 300

THRALL DE, HARVEY CE, Radiotherapy of malignant nasal tumors in 21 dogs, J Am Vet Med Assoc 1983; 183: 663 - 666

WITHROW SJ, Tumors of the respiratory system, Small anim clin oncol 1989; 19: 268 - 286

WORLD HEALTH ORGANIZATION: TNM classification of tumors in domestic animals, Geneva 1980: 46 - 47

YU KH, YU SCH, PETER MLT, CHAN ATC, YEO W, CHOW J, Nasal lymphoma: Results of local radiotherapy with or without chemotherapy, Head and Neck 1997; 19:251 - 259

8. TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Klinische Klassifizierung (TNM) von caninen Nasenhöhrentumoren (Owen, ed. World Health Organization, Geneva, 1980)	4
Tab. 2: Bestrahlungsprotokolle mit Elektronen und Protonen	9
Tab. 3: Einteilung in Rassenhunde und Mischlinge und grosse und kleine Hunde	11
Tab. 4: Verteilung der Tumorstadien für Sarkome und Karzinome	12
Tab. 5: Histopathologische Diagnose verschiedener Tumortypen	13
Tab. 6: PFI und Überlebenszeiten der Patienten je nach Tumortyp	16
Tab. 7: Überlebens - und PFI - Daten nach Lokalisation des Tumors	17

9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Altersverteilung der bestrahlten Hunde	11
Abb. 2: Verteilung der Tumorumfänge	12
Abb. 3 : Dosisverteilung für kurative und palliative Strahlentherapie	13
Abb. 4: Verteilung der Therapieumfänge	14
Abb. 5: Kaplan - Meier - Analyse der Überlebenszeit (ÜZ) aller Hunde	15
Abb. 6: Kaplan - Meier - Analyse des progressionsfreien Intervalls (PFI) bei allen Hunden	15
Abb. 7: Tumorkontrolle für uni - respektive bilaterale Lokalisation der Nasenhöhrentumoren	18
Abb. 8: Überlebenskurven der Patienten mit uni - oder bilateral lokalisierten Tumoren	18
Abb. 9: Überlebenskurven der kurativ und palliativ bestrahlten Hunde	19
Abb. 10: PFI - Kurven der operierten und der nicht operierten Patienten	19

10. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bedanken

bei Frau Prof. Dr. B. Kaser - Hotz, Abteilung für bildgebende Diagnostik und Radio - Onkologie, Tierspital Zürich, für die Übernahme des Referates, die Betreuung und Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

bei Herrn Prof. Dr. A. Pospischil für die Übernahme des Korreferates.

bei Frau Dr. C. Rohrer Kaiser für ihre Hilfe und das Korrigieren der Arbeit.

bei Frau Dr. M. Roos, Abteilung für Statistik, Universität Zürich, für die Unterstützung bei Statistikfragen.

bei Herrn Dr. H. Blattmann, Abteilung für Strahlenmedizin am Paul Scherrer Institut in Villigen, für seine Unterstützung bei den Protonenbestrahlungen.

bei allen MitarbeiterInnen der Radio - Onkologie des Tierspitals Zürich für ihre Kollegialität und Freundschaft.

bei allen MitarbeiterInnen der Abteilung für Strahlenmedizin am Paul Scherrer Institut in Villigen für die gute Zusammenarbeit und grosse Hilfe bei den Protonenbestrahlungen.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Mutter dafür, dass sie mir mein Studium ermöglicht hat und immer für mich da war.

Ebensosehr möchte ich mich bei B. Rohrer für seine Unterstützung bei Computerfragen und seine grosse Geduld bedanken.

11. ANHANG

11.1. Einteilung der Strahlennebenreaktionen in Grade (Seegenschmiedt et al., 1993)

GEWEBE	AKUT / CHRONISCH	GRAD 0	GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	GRAD 5
Haut	akut	keine Reaktion	leichtgradiges Erythem, trockene Desquamation	deutliches Erythem, einzelne feuchte Epitheliolysen	konfluierende Epitheliolysen, ausgedehntes Ödem	massive Ulzerationen, Hämorrhagien, Nekrosen	letal
	chronisch	dito	leichtgradige Atrophie, Fibrose, Umpigmentie- rung, gering- gradiger Haarverlust	mässige Atrophie, Fibrose, starker Haarver- lust	ausgeprägte Atrophie, Fibrose	konfluierende Nekrosen, tiefe Ulzerationen, Blutungen	dito
Schleim- haut	akut	dito	leichtgradiges Erythem, Schmerzen	fleckige Mukosi- tis, blutige Beläge, mässiges Ödem und Schmerzen	konfluierende fibrinöse Mukositis, massives Ödem und Schmerzen	ausgedehnte konfluierende Nekrosen, tiefe Ulzerationen, Blutungen	dito
	chronisch	dito	Leichtgradig reduzierte Schleimsekretion, leichtgradige Trockenheit	deutlich reduzierte Schleimsekretion, Trockenheit, Teleangiektasien	Verlust der Schleimsekretion, völlige Trockenheit, Atrophie	ausgedehnte konfluierende Nekrosen, tiefe Ulzerationen, Blutungen	dito
Auge	akut	dito	leichtgradige Konjunktivitis, verminderte Tränensekretion	mässige Konjunktivitis, leichtgra-dige Keratitis, Iritis, trockenes Auge	schwere Keratitis, mit Kornea- ulzeration, akutes Glaukom	vollständiger Visusverlust	dito
	chronisch	dito	Katarakt, leichtgradige Keratitis, Korneaulzeration	Katarakt, deutliche Korneaulzeration, leichtgradige Retinopathie, Glaukom	massive Keratitis, Retinopathie, Netzhautab- lösung, Glaukom	Panophthalmiti- s, vollständiger Visusverlust	dito
Neuro- kranium	chronisch	dito	Sensomotorische r Status: geringgradige neurologische Ausfälle	mässige neurolo- gische Ausfälle, leichtgradige Lethargie	deutliche neurolo- gische Ausfälle, massive Kopf- schmerzen	massive neurologische Ausfälle, Paralyse, Koma, Epilepsie	dito

11.2. Patienten- und Tumorcharakteristika

Patienten Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	Ge- schlecht	Histologie	Lokalisation	uni-/bilateral
1	Grossspudel	4	m k	Karzinom (anapl.)	kaudal	bilateral
2	Golden Retriever	12	wk	unklar	kranialu. kaudal	uni-(links)
3	Mischling	12	wk	Karzinom (Adeno-)	kranialu. kaudal	bilateral
4	Bouvier des Flandres	12	wk	Sarkom (Fibro-)	kranial	uni-(rechts)
5	Mischling	12	m	Karzinom (Adeno-)	kranial	uni-(rechts)
6	BSH	6.5	m	Karzinom (pca)	kaudal	uni-(rechts)
7	Golden Retriever	14	m	Lymphatischer Tumor	kranial	uni-(links)
8	Mischling	6	m	Karzinom (undiff.)	kaudal	uni-(rechts)
9	Golden Retriever	6	w	Karzinom (pca)	kranialu. kaudal	uni-(rechts)
10	Mischling	13	m	Sarkom (Spindelzell-)	kranialu. kaudal	uni-(rechts)
11	Mischling	8	wk	Karzinom (anapl.)	kranialu. kaudal	uni-(links)
12	Dackel	10	m	Lymphatischer Tumor	kranialu. kaudal	uni-(links)
13	Cocker Spaniel	6	m	Sarkom (Osteo-)	kranial	uni-(links)
14	Dackel	7	m	Karzinom (unbek. Ursprung)	kranialu. kaudal	uni-(rechts)
15	Rottweiler	4	m	Karzinom (Adeno-)	kranial	uni-(links)
16	Mischling	12	wk	Karzinom (pca)	kaudal	bilateral
17	Belg. Schaefer	8	m	Karzinom (anapl.)	kaudal	uni-(rechts)
18	Sheltie	13.5	wk	Plasmazytom	kaudal	uni-(links)
19	Bearded Collie	8	m	Karzinom (Adeno-)	kaudal	uni-(links)
20	Mischling	8	wk	Sarkom (Chondro-)	kaudal	uni-(rechts)
21	Bearded Collie	6	m	Sarkom (Chondro-)	kranialu. kaudal	uni-(links)
22	Irish Setter	6	m	Karzinom (Adeno-)	kranial	uni-(links)
23	Cairn Terrier	8	m	Karzinom (Ubergangszell-)	kranialu. kaudal	uni-(links)
24	Mischling	9	wk	unklar	kaudal	bilateral
25	Berner Sennenhund	8	w	Karzinom (Adeno-)	kaudal	uni-(rechts)
26	Dackel	13	wk	Karzinom (unbek. Ursprung)	kranialu. kaudal	uni-(links)
27	Münsterländer	8	m k	Karzinom (pca)	kaudal	bilateral
28	Labrador Retriever	9	m	Karzinom (pca)	kranial	uni-(rechts)
29	Rhodesian Ridgeback	12	m	Karzinom (Adeno-)	kaudal	uni-(links)
30	Mischling	7	m k	Sarkom (Fibro-)	kranialu. kaudal	bilateral
31	Dackel	14	w	Sarkom (Spindelzell-)	kranialu. kaudal	uni-(rechts)

Tum or- volum en (cm ³)	Stage	Strahlenart	Therapie- art	Total- dosis (Gy)	Fraktions- dosis (Gy)	Fraktionen (Anzahl)	Zusatzthera- pie
63	1a	Elektronen	cur	44.0	4.0	11.0	nein
288	t3	Elektronen	pall	24.0	8.0	3.0	nein
180	t2	Elektronen	pall	24.0	8.0	3.0	nein
83	t2	Elektronen	cur	44.0	4.0	11.0	Chirurgie
120	t2	Elektronen	pall	24.0	8.0	3.0	nein
345	t3	Elektronen	cur	44.0	4.0	11.0	nein
25	1a	Elektronen	pall	25.0	5.0	5.0	Chemotherapie
164	t3	Protonen	cur	45.5	3.5	13.0	nein
90	t2	Protonen	cur	52.5	3.5	15.0	nein
178	t2	Elektronen	pall	24.0	8.0	3.0	Chirurgie
61	t3	Elektronen	cur	45.5	3.5	13.5	Chirurgie
24	5a	Elektronen	pall	24.0	8.0	3.0	Chemotherapie
49	t3	Elektronen	cur	40.0	4.0	10.0	nein
151	t3	Elektronen	cur	44.0	4.0	11.0	Chirurgie
364	t3	Elektronen	cur	52.5	3.5	15.0	Chirurgie
96	t2	Elektronen	pall	25.0	5.0	5.0	Chirurgie
13	t3	Elektronen	cur	38.5	3.5	11.0	Chirurgie
40	t2	Elektronen	pall	25.0	5.0	5.0	nein
54	t2	Protonen	cur	50.8	3.5	15.0	nein
192	t3	Elektronen	pall	24.0	8.0	3.0	nein
63	t2	Protonen	cur	49.0	3.5	14.0	nein
137	t3	Protonen	cur	49.0	3.5	14.0	nein
84	t3	Elektronen	pall	24.0	8.0	3.0	nein
63	t3	Elektronen	pall	24.0	8.0	3.0	nein
210	t1	Elektronen	cur	49.0	3.5	14.0	nein
36	t2	Elektronen	cur	48.0	4.0	12.0	Chirurgie
200	t3	Elektronen	pall	24.0	8.0	3.0	nein
93	t3	Protonen	cur	49.0	3.5	14.0	nein
224	t1	Elektronen	pall	24.0	8.0	3.0	nein
66	t3	Protonen	cur	52.5	3.5	15.0	nein
45	t3	Elektronen	pall	24.0	8.0	3.0	nein

Ansprechen Therapie	PFI (Tage)	Cens. PFI	Rezidiv	Todesur- sache	Überlebens- zeit (Tage)	Cens. Überlebens- zeit
Kom plett	201	0	ja	Tum or	291	1
Kom plett	616	0	ja	Tum or	625	1
Partiell	60	0	ja	Tum or	152	1
N ichteval uierbar	154	0	ja	Tum or	154	1
Kom plett	235	1	nein	lebt noch	235	0
Kom plett	1288	1	nein	anderes	1288	0
Kom plett	66	1	nein	lebt noch	66	0
Kom plett	351	0	ja	Tum or	468	1
Kom plett	225	1	nein	lebt noch	225	0
Kom plett	3	1	nein	lebt noch	3	0
Kom plett	156	1	nein	lebt noch	156	0
Kom plett	85	0	ja	anderes	85	0
Kom plett	133	0	ja	Tum or	772	1
Kom plett	1346	1	nein	anderes	1346	0
Kom plett	494	1	nein	lebt noch	494	0
Partiell	28	1	nein	anderes	28	0
Kom plett	560	0	ja	Tum or	575	1
N ichteval uierbar	15	1	nein	anderes	15	0
Kom plett	180	0	ja	Tum or	458	1
Partiell	192	0	ja	Tum or	192	1
Kom plett	530	0	ja	anderes	1056	0
Kom plett	398	0	ja	Tum or	400	1
Kom plett	111	0	ja	Tum or	111	1
Kom plett	492	0	ja	Tum or	492	1
Kom plett	385	0	ja	Tum or	389	1
Partiell	313	0	ja	Tum or	313	1
Partiell	95	0	ja	Tum or	95	1
Partiell	118	0	ja	Tum or	131	1
Partiell	38	0	ja	Tum or	38	1
Kom plett	246	0	ja	Tum or	246	1
Kom plett	103	0	ja	Tum or	274	1

ABKÜRZUNGEN

CT	Computertomographie
GME	Granulomatöse Meningoenzephalitis
Gy	Gray
MRT	Magnetresonanztomographie
PFI	Progressionsfreies Intervall
RLN	Regionale Lymphknoten
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis (Tumor, Lymphknoten, Metastasen)
ÜZ	Überlebenszeit

CURRICULUM VITAE

Franziska Barbara Oberhänsli

2. Juli 1971	in Winterthur geboren (Heimatort: Engwilen, TG)
1978 – 1984	Primarschule in Weinfelden
1984 – 1986	Sekundarschule in Weinfelden
1986 – 1991	Kantonsschule in Frauenfeld, Typus B
1991	Matura Typus B
Okt. 1991 - Juni 1998	Studium der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
12. Juni 1998	Staatsexamen als eidg. dipl. Tierärztin an der Universität Zürich
Juli 1998 - Juli 2000	Doktorandin und Assistentin an der Abteilung für Radio - Onkologie der Veterinär - Chirurgischen Fakultät der Universität Zürich
Seit Okt. 2000	Assistentin in verschiedenen privaten Kleintierpraxen

21.6.2003